

Aus der Klinik und Poliklinik für Zahn-, Mund- und
Kieferkrankheiten in Marburg (Lahn)
Direktor: Prof. Dr. med., Dr. med. dent. H.J. Hering

DIE HÄUFIGKEIT VON NEBENREAKTIONEN BEI
DER AMPICILLIN-BEHANDLUNG INFEKTIÖSER
ERKRANKUNGEN DES MUND- UND KIEFERGEBIETS

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

BARBARA MÜLLER
aus Chemnitz

Marburg 1975

Druck: Görlich & Weiershäuser, Marburg (Lahn)

Aus der Klinik und Poliklinik für Zahn-, Mund- und
Kieferkrankheiten in Marburg (Lahn)
Direktor: Prof. Dr. med., Dr. med. dent. H.J. Hering

DIE HÄUFIGKEIT VON NEBENREAKTIONEN BEI
DER AMPICILLIN-BEHANDLUNG INFEKTIÖSER
ERKRANKUNGEN DES MUND- UND KIEFERGEBIETS

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

BARBARA MÜLLER

aus Chemnitz

Marburg 1975

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg (Lahn)



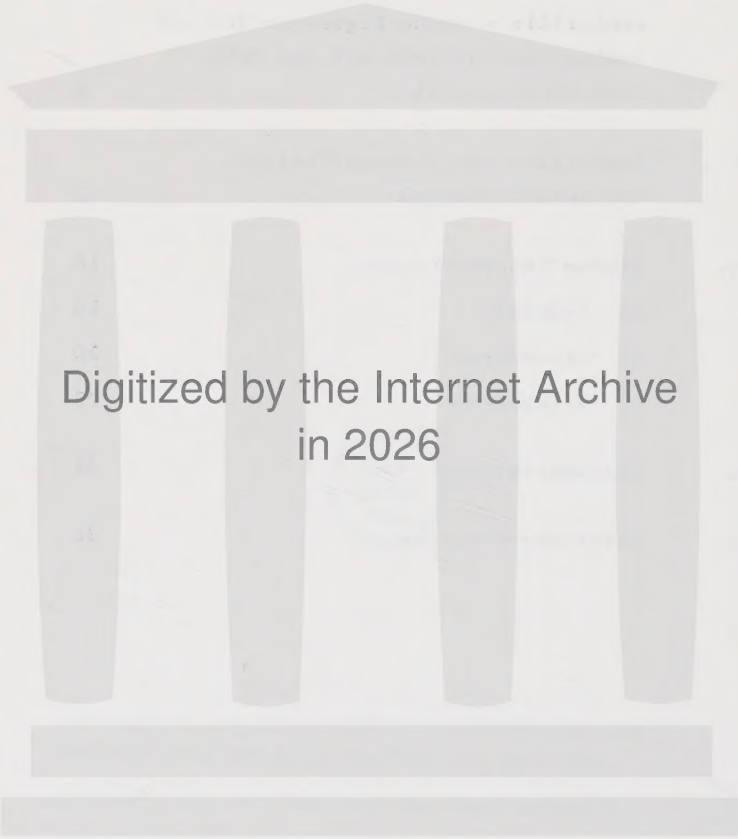
Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg am 26.9.1975

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan:	Prof. Dr. med. H. Oepen
Referent:	Prof. Dr. med., Dr. med. dent. H. J. Hering
Correferent:	Prof. Dr. med. Schmidt

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	1
II. Ampicillin - seine Eigenschaften und Indikationsbereiche auf dem Zahn- Mund-Kiefergebiet	2
III. Ampicillin und Überempfindlich- keitserscheinungen	11
IV. Eigene Untersuchungen	18
A) Methodik	18
B) Ergebnisse	20
C) Diskussion	27
V. Zusammenfassung	34
VI. Literaturverzeichnis	36



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552302_0042

I. Einleitung

Auf dem Gebiet der Zahn-Mund-Kieferheilkunde ist mit der Antibiotikatherapie eine besondere Problematik verknüpft. Der Zahnmediziner wird primär zum größten Teil mit Entzündungen hyperämischen und serösen, seltener rein eitrigen Charakters konfrontiert. Dadurch wird ein Erregernachweis, der in der Mundhöhle sowieso schon erschwert ist, nahezu unmöglich gemacht.

Deshalb benötigt man gerade auf diesem Gebiet ein Breit-spektrumantibiotikum, das die in der Mundhöhle anzutreffenden Bakterien erfaßt und keine oder vernachlässigbare Nebenwirkungen haben sollte. Diese letzte Forderung ist besonders auch deshalb von Wichtigkeit, da es sich im Zahn-Mund-Kieferbereich zum Teil um Mischinfektionen mit chronischem und chronisch rezidivierendem Verlauf handelt. Diese Infektionen müssen mit hohen Dosen des Breitbandantibiotikums therapiert werden können, ohne daß toxische Wirkungen auftreten.

An der Marburger Universitätsklinik für Zahn-Mund-Kieferkrankheiten hat sich langjährig Ampicillin als Breit-spektrumantibiotikum bewährt. Allerdings traten hin und wieder Hautreaktionen unter Anwendung von Ampicillin auf. Zweck und Aufgabe dieser Arbeit ist es zu untersuchen, wie häufig und in welchem Ausmaß diese Rashes auftraten.

II. Ampicillin - seine Eigenschaften und Indikations- bereiche auf dem Zahn-Mund-Kiefergebiet

Die in der Einleitung erwähnte Problematik der Entzündungen im Zahn-Mund-Kieferbereich, sowie die Forderungen nach guter Verträglichkeit, auch in hohen Dosen, und einem breiten Wirkungsspektrum, ließen die Wahl auf Ampicillin (Binotal^R)* an der Marburger Universitätsklinik für Zahn-Mund-Kieferkrankheiten fallen.

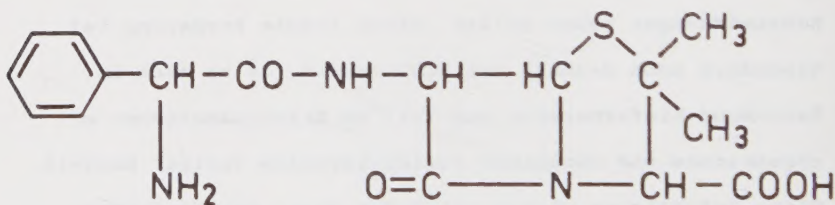


Fig. 1: Chemische Strukturformel von Ampicillin

Vergleicht man einmal die am häufigsten vorkommenden Erreger von Entzündungen im Zahn-Mund-Kieferbereich (nach BERGER (1) in Tab. I zusammengestellt) mit dem Wirkungsspektrum von Ampicillin (nach LOHMEYER und HALFPAP (2), vgl. Tab. II), so stellt man eine große Übereinstimmung fest.

* (Bayer, Leverkusen)

Tabelle I: Die Erkrankungen des Zahn-Mund-Kiefergebietes und ihre Erreger (nach BERGER (1))

Erreger	Gingivitis	entzündliche Parodontopath.	Stomatitis	Pulpitis	Graunulom	Abszess	Sinusitis	Staladentitis	Parodontitis	Tonsillitis	Pharyngitis	Osteomyelitis	Phlegmone	Pulpagangran u. Inflz. Wurzelk.	Kieferhöhl- empyem	periapikaler Abszess	Aktinomy- kose
Hämoph. infl.	-	-	-	-	-	-	x	-	-	x	-	-	-	-	-	-	x
Bakt. mel.	x	x	x	x	x	x	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Fusobakt.fusif.	-	-	-	-	-	x	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Veillonellen	-	x	-	-	-	-	-	-	-	x	-	-	-	-	-	-	-
Strept. pyog.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	x	x	x	x	-	-	-	-
Strept. min.	-	x	-	-	x	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Strept. saliv.	-	-	-	-	x	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Strept. hom.	-	-	-	-	x	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	x	-
Enterok.	x	-	-	-	x	-	-	-	-	x	-	-	x	x	x	-	-
anaerob.Strept.	x	-	-	-	x	-	x	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Staph. aur.	-	-	-	-	-	-	-	x	x	x	x	x	-	-	-	-	-
Staph.cit.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Aktinomyc.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	x
Trich. ten.	-	apathogen	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Spiroch.u. fusif.Stäbch.	x	x	x	-	-	-	x	-	-	-	-	x	-	-	-	-	-

Tabelle II: Der Wirkungsbereich von Ampicillin
(nach LOHMEYER und HALFPAP (2))

Bakterienarten	MIC mg/ml
<u>grampos. Kokken u. Bakterien</u>	
Streptokokkus pyogen.	0,012 - 0,15
" viridans	0,06 - 1,0
" faecalis (Enterokokkus)	0,6 - 2,5
Staphylokokkus aureus (nicht Penicillinase bild.!)	0,06 - 0,25
Diplokokkus pneumoniae	0,006 - 0,08
Clostridien	1,0 - 5,0
Corynebakterium diphter.	0,08 - 0,15
<u>gramnegative Kokken und Bakterien</u>	
Neisseria meningitidis	0,024 - 0,049
Escherichia coli	1,6 - 6,25 - 12,5
Shigellen	1,0 - 10,0
Haemophilus influenzae	0,1 - 1,0
Proteus vulgaris	1,56 - 6,25 - 12,5
Salmonella typhi	0,39 - 0,8
Salmonellaarten außer salmonella typhi	0,8 - 10,0

An erster Stelle der Krankheitserreger stehen die Streptokokken. Sie sind die häufigsten Erreger von pyogenen, dentogenen Infektionen, wie z. B. Osteomyelitis, Phlegmonen, Granulome, Sinusitis, dentogene Abszesse, eitrige Parodontitiden. Die Staphylokokken dagegen sind in diesen Fällen wesentlich seltener anzutreffen. Das wird auch von SCHÜLE (3) bestätigt.

Den Streptokokken folgen an zweiter Stelle die Bakteroides. Sie sind Miterreger von Granulomen, Abszessen, Gingivitiden, Parodontitiden und Stomatitiden. Die letzte große Erregergruppe bilden Spirochäten und fusiformen Stäbchen. Sie werden bei Gingivitiden, Parodontitiden, Stomatitiden, Sinusitis und Osteomyelitis gefunden.

Das sind die häufigsten Vertreter aller im Zahn-Mund-Kieferbereich vorkommenden entzündlichen Erkrankungen. Auf einzelnen Krankheitsgebieten kann die Verteilung aber durchaus anders aussehen, wie z. B. bei dentogenen Abszessen, wo, nach SCHÜLE (3), an erster Stelle zwar auch wieder die Streptokokken stehen, dann aber Staphylokokken folgen, denen sich gramnegative Stäbchen, dann grampositive Stäbchen und zum Schluß *Proteus vulgaris* anschließen (vgl. Fig. 2)

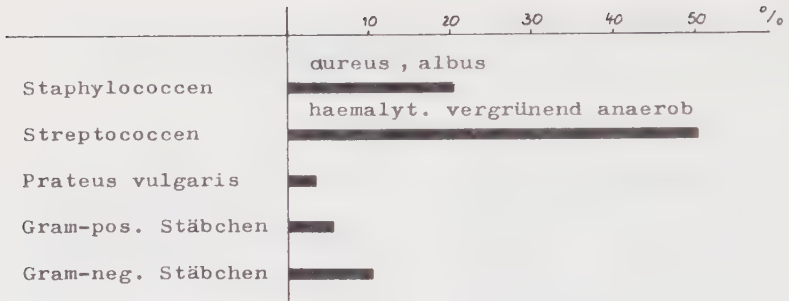


Fig. 2: Differenzierung der Keime von dentogenen Abszessen (nach SCHÜLE (3))

Eine ähnliche Verteilung der Erreger findet man bei sogenannten Extraktionen à chaud, d. h. Extraktionen in einer akut entzündlichen Phase (nach OTT (4)), wie es Tab. III zeigt.

	Fälle	%
Vergrünende Streptokokken	195	74,4
Hämolysierende Streptokokken	65	24,8
Anhämolysierende Streptokokken	67	25,6
Saprokokken	99	37,7
Staphylokokkus citreus	3	11
" albus hämolyticus	64	24,4
" pyogenes aureus	10	3,8
Enterokokken	17	6,5
Grampos. saproph. Stäbchen	134	51,1
Gramneg. " "	9	3,4
Bakterium coli mucosum	3	1,1
Diphteroide Stäbchen	1	0,4
Proteus spp.	1	0,4
Aerobacter aerogenes	2	0,8
Hefe	1	0,4
Kapselbakterium	7	2,7
Soor	1	0,4

Tab. III Übersicht über die bei Extraktionen á chaud
festgestellten Mikroorganismen
(Abstriche an der Wurzelspitze nach Extraktion
nach OTT (4))

Ampicillin hat, außer seinem breiten Wirkungsspektrum, weiterhin den Vorzug, daß es gut ins Gewebe diffundiert. Ca. 30 % der Serumspiegel sind im Gewebe zu erwarten. Das ist, wie SCHÜLE zeigt (5), dann wichtig, wenn das Antibiotikum in schlecht oder gar nicht durchbluteten Gebieten wirken soll, z. B. bei einem Abszess, Empyem, infizierter Zyste, Knochensequester, etc., wo der Ort des Geschehens nur durch Diffusion erreicht werden kann. Auch in solchen Fällen konnte an der Marburger Universitätsklinik für Zahn-Mund-Kieferkrankheiten eine große

Wirksamkeit festgestellt werden. Ganz kurz seien noch einige Vorzüge von Ampicillin erwähnt, die ebenfalls dafür sorgen, daß es in Marburg zur Anwendung kommt:

- 1) Der rasche Wirkungseintritt mit hohem Serumspiegel und die gute Elimination

NAUMANN (6) gibt folgende Serumspiegel für Erwachsene nach oraler Einzeldosis an: (Vgl. Fig. 3)

500 mg oral : 1,85 mg/ml Serum nach 2^h

1000 mg oral : 4,11 mg/ml Serum nach 2^h

Die Literaturangaben über die Ausscheidung von aktivem, d. h. antibiotisch wirksamen Ampicillin im Harn nach oraler Gabe schwanken zwischen 20 und 35 % (2,7,8,9,10).

- 2) Ampicillin zeigt, selbst in hohen Dosen verabreicht, praktisch keine toxische Wirkung (2,5,7,10,11).

Die Ergebnisse der Untersuchungen an der Marburger Klinik bestätigen diese Feststellung.

- 3) Ampicillin ist säurestabil, was seine orale Applikation überhaupt erst ermöglicht. (7) (Vgl. Fig. 4). Demgegenüber steht die negative Tatsache, daß Ampicillin nicht penicillinasefest ist (7,8), weswegen es gegen penicillinasebildende Staphylokokken unwirksam bleibt.

In diesem Fall empfiehlt es sich, ein Kombinationspräparat von Ampicillin und Stapenor^(R) zu verordnen (z.B. Totocillin^(R)).

Serumkonzentration
in $\mu\text{g/ml}$

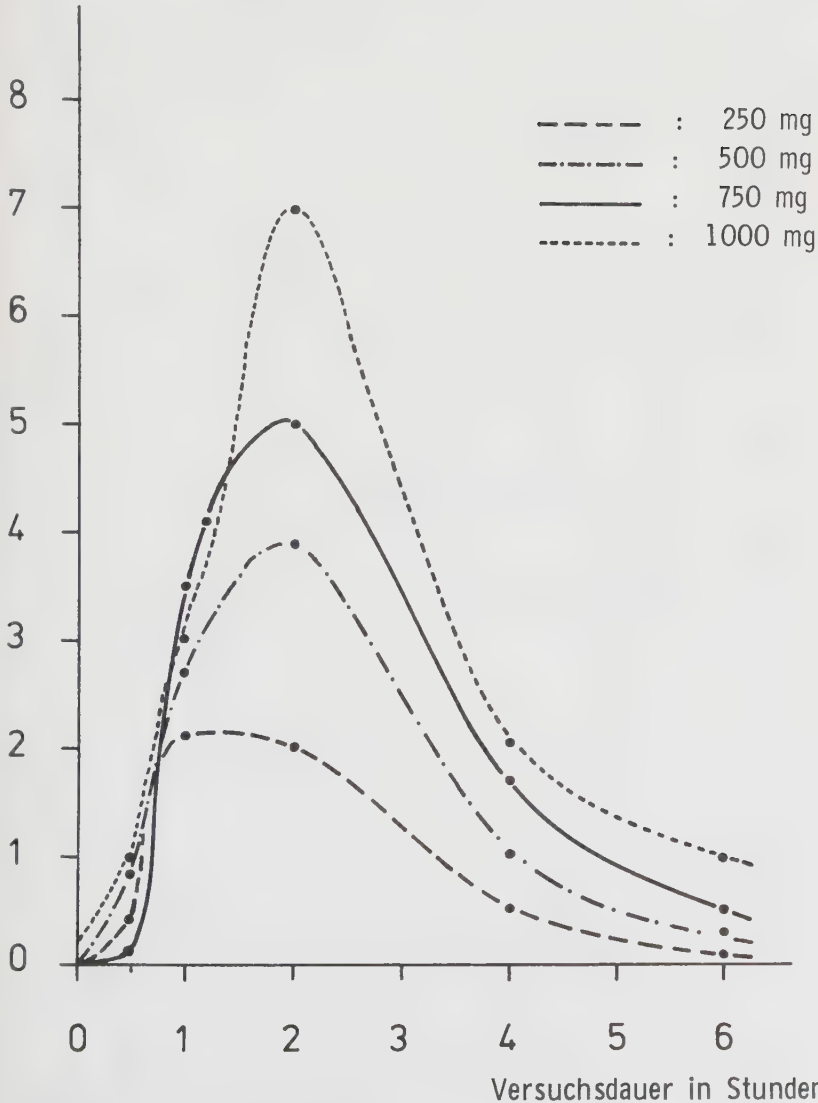


Fig. 3: Serumspiegel bei Erwachsenen nach oralen Einzeldosen von 250, 500, 750 und 1000 mg, nach (7)

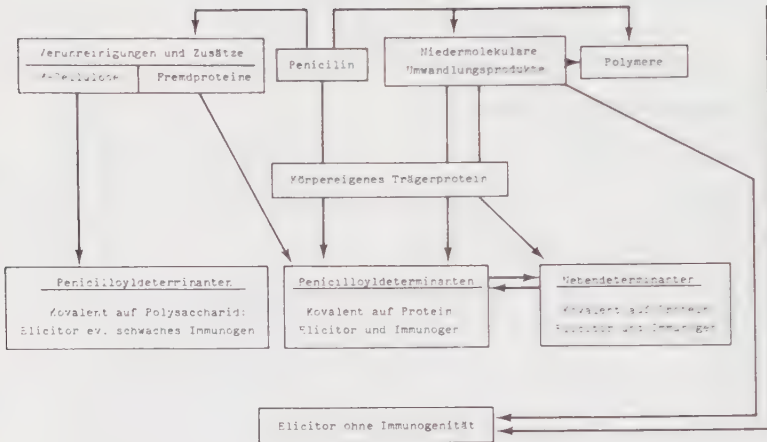


Fig. 5 Immunchemische Faktoren, die bei der Penicillinallergie eine Rolle spielen (nach DE WECK (13)).

Bei der Penicillinallergie unterscheidet man nach DE WECK (13) 2 Arten:

- 1) Die Soforttypusreaktion (anaphylaktischer Schock, Urtikaria), deren Ursache hautsensibilisierende Antikörper sind, und
- 2) die Spättypusreaktion, deren häufigste Erscheinungsform morbilliforme Exantheme darstellen.

Die wichtigsten in der Literatur beschriebenen Kenn-

zeichen einer echten Penicillinallergie bzw.

-sensibilisierung sind folgende:

- a) Nachweis von Penicillin-Antikörpern im Serum
(13, 14, 15)
- b) Sämtliche Hauttests verlaufen positiv (13, 14)
- c) Im Blutbild ist eine Eosinophilie nachweisbar, wie bei jeder Allergie (16)
- d) Klinische Erscheinungen wie: Anaphylaxie, Quincke-Ödem, generalisierte Urtikaria beim Soforttyp (13, 14) (auch KNUDSEN (17) und (18) und LOUIS und SCHULZ (12) bezeichnen die Urtikaria als Zeichen einer echten Allergie) und granulomatös-hyperergische Entzündungen, exfoliative Dermatitis, Angiitiden, Kontaktdermatosen beim Spättyp (15).

2) Ampicillinüberempfindlichkeit

Zweifelsohne gibt es nach Ampicillingaben ebenfalls allergische Reaktionen, die eine echte Penicillinallergie darstellen, wie BIERMAN et. al. (19) feststellten. Sie sind jedoch, wie BIERMAN sagt, nicht häufiger als Allergien natürlicher Penicilline. Das bestätigt auch KNUDSEN (17). Daneben treten jedoch sehr viel häufiger Rashes, selten von einer Diarrhoe begleitet, auf, die sich in mancher Hinsicht von einer echten Allergie unterscheiden. BIERMAN konnte zeigen, daß bei Ampicillinexanthemen in

Hauttests keine Überempfindlichkeit gegenüber 6 - Amino-penicillansäure auftrat, (19, 20) bzw. daß kein Hauttest positiv verlief.

Von den 34 Exanthempatienten, die er untersuchte, zeigten 5 eine echte Allergie, 2 davon eine Sofortreaktion beim Hauttest und 3 eine positive Reaktion beim verzögerten Hauttest. BIERMAN sagt dazu: "Offensichtlich ist eine positive verzögerte Hauttestreaktion ein spezifisches Anzeichen einer Allergie, wenn auch von einem anderen Typ als die mit positiver Sofortreaktion. Das maculo-papulöse Exanthem ist jedoch keine allergische Reaktion, wenn es ohne andere Manifestationen auftritt." (19)

Daß es sich bei den sehr spät auftretenden Nebenwirkungen nach Ampicillingaben fast ausschließlich um maculo-papulöse bzw. morbilliforme Exantheme handelt, die keine echte Penicillinallergie bedeuten, wird von vielen Autoren bestätigt (12, 17, 18, 19, 20, 21).

Auch HOFFLER (16) betont, daß man die Ampicillinexantheme nicht als allergische Penicillinreaktion bezeichnen sollte, da, wie er sagt, Eosinophilie und Anaphylaxie fehlen.

Demgegenüber stehen Untersuchungen von WEUTA (22), der von 40 % der überprüften Exanthemträger Angaben über Eosinophilie besaß und sie bei 25 % dieser 40 % positiv fand.

Auch STILLE (3) berichtet über einen Fall von Eosinophilie (19 % Eosinophile) im Zusammenhang mit einer Neutropenie bei einer 46-jährigen Patientin nach 13 tägiger Ampicillinbehandlung. Das polymorphe Exanthem trat

vorwiegend am Stamm auf.

SCHMIDT (24) konnte folgende Beobachtung machen: Außer 2 Fällen (von 112 Kranken mit akuten Schüben eines chronisch bronchitischen Syndroms) von Ampicillin-exanthemen, beobachtete er keine früh- oder spätallergischen Erscheinungen, stellte aber bei 3 Patienten im Differentialblutbild eine Eosinophilie fest (8 %, 6 % bzw. 9 %).

Einige Autoren bezeichnen das Ampicillinexanthem auch wegen seines späten Auftretens als keine echte Penicillinallergie, z. B. SHAPIRO, SISKIND, SLONE und LEWIS (25). Sie stellten bei 2,1 % ihrer Patienten Frühreaktionen in der ersten Woche fest, die sie als echte Allergie deuten, und bei 5,2 % eine Spätreaktion nach der ersten Woche, offensichtlich eine ampicillinspezifische Reaktion. Als Ursache der verspäteten Reaktionen vermuten sie Verunreinigungen.

Die Literaturangaben über den Zeitpunkt des Auftretens der Exantheme schwanken zwischen 5 und 14 Tagen bei SARKANY (21), PULLEN et al. (26) und STEVENSON und MANDAL (27). BIERMAN gibt im Mittel 7 Tage an (19), LOUIS und SCHULZ 7 - 12 Tage (12), WEUTA 8 - 12 Tage (22) und BECKMANN 7 - 12 Tage (9).

Sehr großen Schwankungen sind auch die prozentualen Anteile der Exanthempatienten vom Gesamtpatientengut unterworfen.

Die nachstehende Tab. IV gibt die Exanthemhäufigkeit in % einiger Autoren an:

(2) LOHMEYER u. HALFPAP	1,5 %	1965
(28) ROHWEDDER	2,7 %	1967
(29) KNUDSEN	2,8 %	1969
(30) LÖFFLER u. HEENE	3,9 %	1968
(9) BECKMANN	6 %	1971
(31) DENNIG u. KETTEL	7 %	1967
(25) SHAPIRO u.a.	9,5 %	1969
(32) ZYLKA u.a.	10 %	1962
(33) KAYE	10 %	1965
(12) LOUIS und SCHULZ	10 %	1973
(34) HÖFFLER u. SCHEELER	12,5 %	1963
(35) BRONSERT	14,2 %	1971
(36) KRÖNIG u. DENNIG	18,1 %	1970
(37) THRUPP	19,2 %	1964
(20) BURTISH u. BREESE	20 %	1970
(38) SLEET u.a.	22 %	1964

Ganz kurz soll nochmals auf die Problematik von Verunreinigungen von Ampicillinpräparaten und ihre Bedeutung für allergische Geschehen eingegangen werden.

Während für DE WECK (13), wie bereits erwähnt, Proteinverunreinigungen eine untergeordnete Rolle spielen, mißt KNUDSEN et al. (29) ihnen eine große Bedeutung bei.

Er konnte im Kaninchenversuch nachweisen, daß alleinige Gaben von isolierten Proteinverunreinigungen zur IgG Antikörperbildung und Bildung von hautsensibilisierenden Antikörpern führt.

Diese Ansicht vertreten auch BATCHELOR (39) und STEWART (40).

Zum Schluß des Kapitels soll kurz auf den Zusammenhang zwischen infektiöser Mononukleose und Ampicillinexanthem hingewiesen werden.

In der Literatur wird oft eine direkte Abhängigkeit zwischen mononucleosis infectiosa und extrem hohem Ampicillinexanthemraten festgestellt. Erste genauere Untersuchungen über diese Problematik stammen von PULLEN et al. (26) und BROWN et al. (41). Auch BIERMAN erwähnt diesen Zusammenhang (19). Er geht soweit zu sagen, daß "Ampicillinexantheme in nahezu 100 % der Fälle mit einer Diagnose von infektiöser Mononukleose verknüpft ist".

"Offenbar besitzt die Mononucleosis infectiosa einen exanthemauslösenden Mechanismus ebenso wie das Ampicillin. Kommen beide zusammen, so ist die Häufigkeit eines Exanthems wesentlich größer als bei einem dieser Ereignisse allein. Ampicillin wirkt übrigens nicht auf das Epstein-Barr Virus, den Erreger der Mononukleose, ist also bei dieser Erkrankung nicht indiziert". WEUTA (42)

IV. Eigene Untersuchungen

A) Methodik

An der Marburger Universitätsklinik für Zahn-Mund- und Kieferheilkunde wurden in den Jahren 1971 - 1973 von allen stationär behandelten Patienten diejenigen zur Untersuchung auf Ampicillinexantheme herangezogen, die mit Binotal^(R) behandelt wurden und dabei eine Woche oder länger der stationären Kontrolle unterlagen. Es ergab sich eine Zahl von 300 Patienten, 69 Frauen und 231 Männer aller Altersgruppen.

Festgestellt werden sollte folgendes:

- 1) Die Häufigkeit der aufgetretenen Exantheme
- 2) Die Verteilung auf die Geschlechter
- 3) Der Zeitpunkt des Auftretens nach der ersten Medikation
- 4) Die Symptomatik der Exantheme
- 5) Das Abklingen der Exantheme und ihre Therapie.

Der Indikationsbereich für die Ampicillinverordnungen erstreckte sich sowohl auf Infektionsprophylaxe bei operativen Eingriffen und Kieferbruchschienungen als auch auf die Infektionstherapie.

Die nachstehende Tabelle gibt an, wie häufig Ampicillin bei bestimmten Erkrankungen gegeben wurde:

Frakturen	35,55 %
Abszesse und Infiltrate	13,63 %
Zystenoperationen	12,75 %
Tumoren	8,18 %
Ostitis	6,81 %
Gebißsanierung (in ITN)	6,36 %

Der Rest von 16,7 % verteilt sich auf: Silolithiasis, operative Entfernung verlagelter und retinierter Weisheitszähne, Dolor post extractionem, Kieferhöhlenfisteln, Kieferklemmen verschiedener Ursachen, operative Entfernung von Odontomen und Odontoiden, chronisch periapikale Parodontitiden mit akuten Schüben, Mundbodenphlegmone, Osteomyelitis und Sinusitis.

Ampicillin wurde ausschließlich oral appliziert in der zu dieser Zeit üblichen Dosis von durchschnittlich 1,5 g/die (3 x 500 mg).

B) Ergebnisse

B. I: Häufigkeit der Exantheme

Bei 32 von den 300 länger als 8 Tage mit Ampicillin behandelten Patienten (69 Frauen und 231 Männer) wurden Hautreaktionen festgestellt. Das entspricht einem Prozentsatz von 10,6 %.

Der Gesamterschnitt der Patienten, die Rashes zeigten, lag bei 22,7 Jahren.

Ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Hautreaktionen und einem anderen Medikament scheint unwahrscheinlich, da die Symptome 3 - 5 Tage nach Absetzen des Ampicillins abklangen, bei Weitergabe der übrigen Medikamente. Ebenso konnte keine Beziehung zu anderen Erkrankungen festgestellt werden (anamnestisch).

Keinem der 32 Patienten war seine Überempfindlichkeit vorher bekannt gewesen.

B.II: Verteilung auf die Geschlechter

Von den 32 erkrankten Patienten waren 18 weiblichen und 14 männlichen Geschlechts. Aus diesen Zahlen geht hervor, daß bei den Frauen bei 26,1 % aller mit Ampicillin behandelten Patientinnen Exantheme auftraten. Demgegenüber steht der Prozentsatz von nur 6,6 % bei den Männern. Frauen waren also etwa 4 mal häufiger betroffen als Männer. Bei den weiblichen Personen betrug der Altersschnitt 21,8 Jahre, bei den männlichen 23,9 Jahre.

B.III: Der Zeitpunkt des Auftretens nach der ersten Medikation

Die Zeitspanne vom ersten Verabreichen des Ampicillins bis zum Auftreten der Hautreaktionen war sehr verschieden lang. Der Gesamtdurchschnittswert lag bei 6 Tagen.

Bei 3 von den 32 Patienten mit einer Überempfindlichkeitsreaktion trat das Exanthem zwischen dem 2. und 4. Tag auf. Das entspricht einem Prozentsatz von 9,38 % bezogen auf die 32 erkrankten Patienten und einem Prozentsatz von 1 % bezogen auf die Gesamtzahl von 300 der untersuchten Patienten. In den übrigen 29 Fällen (= 90,62 % der 32 Exanthempatienten bzw. 9,6 % aller Patienten) trat das Exanthem erst zwischen dem 6. und 11. Tag auf (am 8. Tag im Mittel).

B.IV: Die Symptomatik der Reaktionen

a) Haut

Klinisch zeigte sich die Überempfindlichkeit als Hautexanthem. Dabei trat in zwei Fällen auch eine Diarrhoe auf, die aber als Folge der gestörten Darmflora angesehen werden muß. Die befallenen Körperpartien, Streckseiten der Extremitäten, Ellenbogen, Knie, Halsausschnitt, Brust und Thorax waren gerötet und zeigten, zum Teil leicht erhabene und konfluierende, maculo-papulöse, bzw. morbilliforme Effloreszenzen. In einigen Fällen bestand Juckreiz. Generalisierte Urtikaria, Quincke Ödeme und Anaphylaxie traten nicht auf.

b) Blutbilder

Bei den 3 Patientinnen, die frühe Hautreaktionen zeigten, war auch im Blutbild jeweils eine Eosinophilie festzustellen, wenn auch in einem Fall nicht vollkommen eindeutig. Sie schwankte zwischen 5 % und 7 %.

Bei den übrigen 29 Patienten, bei denen die Hauterscheinungen erst zwischen dem 6. und 11. Tag auftraten, wurde keine Eosinophilie gefunden. Die Werte lagen hier im Normbereich, nämlich zwischen 0 % und 3 %.

B.V: Das Abklingen der Exantheme und ihre Therapie

Sofort nach dem Auftreten der Exantheme wurde Ampicillin abgesetzt (bis auf 2 Fälle) und die klinischen Erscheinungen mit Sandosten Calcium, Calcistin und in einem Fall mit Solu-Decortin H therapiert. Die Hautreaktionen verschwanden unter dieser Therapie nach 3 - 5 Tagen. In zwei Fällen wurde Ampicillin auch nach Auftreten der Exantheme, weitergegeben. Sie verschlimmerten sich dabei nicht, und nach Absetzen des Medikaments und entsprechender Therapie (wie bereits erwähnt) verschwanden sie genauso schnell wie die Hauterscheinungen der Patienten, die sofort nach Auftreten kein Ampicillin mehr erhielten. In 3 anderen Fällen konnte auf eine antibiotische Behandlung nicht verzichtet werden. Sie wurde mit einem Tetracyclinpräparat erfolgreich fortgesetzt.

Im Anschluß an die Ergebnisse sollen 3 typische Verlaufsformen mit den dazugehörenden Blutbildern angeführt werden. Die Blutbilduntersuchungen wurden bei allen 300 Patienten jeweils am 2. Tag und bei 23 der 32 erkrankten Patienten noch am 13. bzw. 15. Tag nach der ersten Ampicillinmedikation durchgeführt.

Beispiel I

Die 45 Jahre alte Patientin H. I. erkrankte am 2. Tag der Ampicillinbehandlung an einer Überempfindlichkeit, die sich als großflächiges, maculo-papulöses Exanthem mit Juckreiz, begleitet von einer Diarrhoe, darstellte. Das Blutbild, das am selben Tag erstellt wurde, sah folgendermaßen aus:

Hb: 82 % = 13,14 gr %, Erythrozyten: 4,1 Millionen,
Leukozyten: 7500, Basophile: - , Eosinophile: 7 % !,
Myelozyten: -, Jugendliche:-, Segmentkernige: 56 %, Stabkernige: 4 %, Lymphozyten: 32 %, Monozyten: 1 %

Hier liegt eindeutig eine Eosinophilie vor. Das Ampicillin wurde abgesetzt, und die Patientin erhielt Sandosten Calcium Duo 2 x 1 pro die, 1 x 1 nachts und Mexaform. Die Exantheme wurden mit Calcistinsalbe behandelt.

Unter dieser Therapie hatte sich das Exanthem fast vollständig nach 4 Tagen zurückgebildet.

Beispiel II

Bei der 20-jährigen Patientin K.M. trat 4 Tage nach Beginn der Ampicillingabe ein morbilliformes Exanthem auf.

Das Blutbild zeigte folgende Werte:

	am 2. Tag	während der Hautreaktion
Hb	73 % = 11,8 gr %	75 % = 12 gr %
Erythrozyten	3,6 Millionen	3,87 Millionen
Leukozyten	18 200	9 800
Basophile	-	1 %
Eosinophile	1 %	5 %
Myelozyten	-	-
Jugendliche	-	1 %
Segmentkernige	87 %	60 %
Stabkernige	8 %	4 %
Lymphozyten	3 %	29 %
Monozyten	1 %	-

Während bei Beispiel I das Ampicillin rein prophylaktisch gegeben wurde (nach einer plastischen Kieferhöhlendeckung), verabreichte man es bei Beispiel II aus therapeutischen Gründen. Bei bestehendem dolor post extractionem und Kieferklemme war eine Wundrevision vorgenommen worden. Aus dem Blutbild kann man zweierlei ablesen: Zum einen, daß die Entzündung mit Ampicillin erfolgreich therapiert werden konnte, ersichtlich an den Werten der Leukozyten, Lymphozyten und Segmentkernigen, zum anderen, daß sich eine Eosinophilie andeutete, wenngleich sie sich auch

nicht ganz so ausgeprägt wie bei Beispiel I.

Da die Exantheme nicht so sehr stark ausgeprägt waren und wegen der bestehenden akuten Entzündung wurde Ampicillin noch bis zum 7. Tag weitergegeben und dann abgesetzt. Das Exanthem verstärkte sich dabei nicht. Es wurde wiederum mit Sandosten - Calcium Duo therapiert und mit Calcistinsalbe eingerieben. Nach ca. 5 Tagen war es schon weitgehend abgeklungen.

Beispiel III

Der 27-jährige Patient V.R. wurde mit einer offenen UK Fraktur eingeliefert und erhielt sofort Ampicillin zur Prophylaxe einer Bruchspaltinfektion. Am 10. Tag nach der ersten Ampicillingabe trat auch bei ihm ein großflächiges, papulöses Exanthem auf.

Auch in diesem Fall lagen 2 Blutbilder vor:

	2. Tag	13. Tag
Hb	86 % = 13,9 %	88 % = 14,1 gr %
Erythrozyten	4,17 Millionen	4,2 Millionen
Leukozyten	13 600	7 900
Basophile	-	-
Eosinophile	1 %	2 %
Myelozyten	-	-
Jugendliche	-	-
Segmentkernige	81 %	63 %
Stabkernige	4 %	3 %
Lymphozyten	14 %	32 %
Monozyten	-	-

Auch dieses Beispiel zeigt, daß die bereits bestehende Bruchspaltinfektion erfolgreich mit Ampicillin bekämpft werden konnte, was auch durch das klinische Bild bestätigt wurde.

Im Gegensatz zu den beiden vorangegangenen Beispielen liegt hier jedoch keine Eosinophilie vor.

C) Diskussion

In der Diskussion sollen die in dieser Arbeit gewonnenen Ergebnisse mit denen anderer Autoren verglichen werden.

C.I: Häufigkeit der aufgetretenen Exantheme

In der vorliegenden Untersuchung wurde eine Exanthemhäufigkeit auf Ampicillingaben von 10,6 % festgestellt.

Der Mittelwert von 16 Literaturangaben der Jahre 1962 - 1973 liegt bei 10,5 % (vergl. Tab. IV, S. 16), (2, 9, 12, 20, 25, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38). Der hier gefundene Anteil von 10,6 % liegt also etwas über diesem Durchschnittswert.

Das Gesamtdurchschnittsalter liegt bei 22,7 Jahren, also relativ niedrig. Leider gibt es darüber in der Literatur kaum Angaben. Lediglich KRÖNIG und DENNIG geben ein Durchschnittsalter von 52,3 Jahren bei ihren Exanthempatienten an (36).

C.II: Verteilung auf die Geschlechter

Aus den vorliegenden Ergebnissen geht hervor, daß 21,6 % aller mit Ampicillin behandelten Frauen und nur 6,6 % aller mit Ampicillin behandelten Männer Hauterscheinungen zeigten. Ähnliche Ergebnisse zeigen Arbeiten von KRÖNIG und DENNIG (36) und SHAPIRO u.a. (25). KRÖNIG stellte fest, daß 8,5 % der Männer und 22,8 % Frauen Exantheme nach Ampicillinmedikation zeigten. Auch SHAPIRO u. a.

fand einen häufigeren Befall der Frauen, nämlich 11 % gegenüber den Männern mit 9,5 %.

C.III: Zeitpunkt bis zum Auftreten der Hauterscheinungen

Der Zeitpunkt des Auftretens der Rashes nach der ersten Ampicillinmedikation variierte sehr. Es handelt sich offensichtlich um 2 Typen der Entstehung der Exantheme. Bei 3 Patienten (1 % aller erfaßten Personen) kam es zu einer Frühreaktion zwischen dem 2. und 4. Tag, bei den übrigen 29 Patienten (9,6 % aller erfaßten Personen) zu einer Spätreaktion zwischen dem 6. und 11. Tag. Der Mittelwert lag bei 8 Tagen. Das stimmt gut mit Ergebnissen von SHAPIRO u.a. (25) überein, der bei 2,1 % von 3985 untersuchten Patienten eine Frühreaktion in der ersten Woche feststellte und bei 5,2 % eine Spätreaktion in der zweiten Woche. Auch BECKMANN (9) gibt in seiner Untersuchung von Exanthemen bei Ampicillinbehandlung von Kindern Früh- und Spätreaktionen an, wobei er eine Häufung des Auftretens zwischen dem 7. und 12. Behandlungstag fand. ZYLKA u.a. (32) erwähnen auch Exantheme, die sofort nach Therapiebeginn auftraten und solche, die später erschienen. Letztere waren jedoch weitaus am häufigsten. KRÖNIG und DENNIG (36) hingegen geben nur allgemein an, daß das Exanthem zwischen dem 3. und 30. Tag ab Behandlungsbeginn auftrat und, daß es in 11 Fällen erst 2 - 9 Tage nach Absetzen des Ampicillins auftrat. Diese letzte Beobachtung machten auch KNUDSEN (17), BRONSERT (35) und (18).

Ansonsten schwanken die Literaturangaben über das erste Auftreten der Exantheme zwischen dem 5. und 18. Tag ohne Differenzierung in Früh- und Spätreaktion (12, 19, 9, 26, 22, 35).

C.IV: Die Symptomatik der Rashes

a) Haut

Die klinischen Erscheinungen zeigten sich bei allen 32 Patienten ausschließlich als maculo-papulöses, bzw. morbilliformes, kleinfleckiges, bei stärkerer Reaktion konfluierendes Exanthem, das vorwiegend auf Extremitäten, Halsausschnitt und Stamm lokalisiert war. In einigen Fällen bestand Juckreiz. Urtikaria, Quincke Ödeme und Anaphylaxie traten nicht auf.

KRÖNIG und DENNIG (36) berichten von gleichen Erscheinungen und in einem Fall sogar von einer schweren, generalisierten Erythrodermie. BRONSERT (35) schreibt, die Exantheme erinnerten wegen ihrer Charakteristik an solche von Infektionskrankheiten. Die Erscheinungen charakterisiert er genauso, wie sie in der vorliegenden Arbeit beschrieben sind, und erwähnt noch, daß das erste Erscheinen an Streckseiten von Ellenbogen und Knien, am Halsausschnitt und an der Rima ani typisch sei.

Auch WEUTA (22) beschreibt das Ampicillinexanthem als kleinfleckig, z. T. konfluierend.

Weitere Bestätigungen der typischen Ampicillinexantheme findet man in Veröffentlichungen von SCHULTZ u.a. (43),

SARKANY (21), (18), KNUDSEN (29) und LOUIS und SCHULZ (12).

b) Blutbild

Bereits unter C III wurde erwähnt, daß es sich in der vorliegenden Untersuchung von Ampicillinexanthenen offenbar um 2 Typen handelt. Diese Ansicht wird noch durch die Blutbilduntersuchungen gestützt. Bei den 3 Patienten mit einer Frühreaktion fand sich eine Eosinophilie von 5 % - 7 %. Dagegen war bei den übrigen 29 Patienten mit einer Spätreaktion keine Eosinophilie nachweisbar.

Die Literaturangaben über Eosinophilie bei Ampicillinexanthenen sind sehr unterschiedlich.

Für etwa 40 % der von WEUTA (22) erfaßten Exanthempatienten wurde die Frage nach einer Eosinophilie beantwortet und zwar bei jedem 4. mit ja.

BECKMANN (9) berichtet in 4 Fällen von einer Eosinophilie von 26 untersuchten Fällen (= 15,4 %).

ZYLKA u.a. (32) stellten einen wesentlich höheren Anteil von Eosinophilie fest, nämlich bei 8 von 9 Exanthempatienten. BRONSERT (35) erwähnt, daß das Ampicillinexanthem gelegentlich mit einer Eosinophilie bis zu 14 % einhergeht. Eine hohe Quote an Bluteosinophilie findet sich auch bei KRÖNIG und DENNIG (36), nämlich 47 %.

Leider fehlt in fast allen Literaturangaben ein Hinweis darauf, ob die Eosinophilie in Zusammenhang mit Frühreaktionen steht, wie es bei dieser Untersuchung festgestellt wurde, oder ob sie sowohl bei Früh- als auch bei Spätreaktionen

vorkommt.

Ganz kurz soll noch ein weiteres Symptom in Zusammenhang mit der Ampicillintherapie erwähnt werden, das sicher nicht allergischer Genese ist, aber unter den Oberbegriff "Nebenwirkungen" fällt, die Diarrhoe. Bei den 32 erkrankten Patienten fand sich 2 mal eine Diarrhoe. In der Literatur gibt es gelegentlich häufigere Angaben, wie z.B. bei KRÖNIG und DENNIG (36) 16,3 % und bei DENNIG und KETTEL (31) 15 %

C.V: Das Abklingen der Exantheme und ihre Therapie

Unter der unter B V angegebenen Therapie mit Calcistin und Sandosten - Calcium, bei gleichzeitigem Absetzen von Ampicillin, klangen die Hauterscheinungen rasch nach ca. 3 - 5 Tagen ab. Etwa dieser Zeitraum wird auch am häufigsten in Veröffentlichungen angegeben. BECKMANN (9) 3 - 4 Tage, KRONIG und DENNIG (36) 5 Tage im Mittel, WEUTA (22) 3 - 7 Tage, BIERMAN u.a. (19) 2,8 Tage im Mittel. In der Therapie der Exantheme mit Calcium, Antihistaminika und Kortikoiden herrscht ebenfalls Übereinstimmung (17, 30). In 2 Fällen von den 32 wurde Ampicillin auch nach Auftreten der Exantheme noch weitergegeben. Die klinischen Erscheinungen verschlimmerten sich dabei nicht und klangen ebenfalls nach ca. 4 - 5 Tagen nach Absetzen des Ampicillins und lokaler Behandlung mit Calcistin ab. Diese Beobachtungen machten auch einige andere Autoren. BECKMANN (9) therapierte

61,6 % seiner Patienten mit Hauterscheinungen weiter mit Ampicillin und stellte dabei fest, daß das Exanthem ohne Zusatzmedikation in der gleichen Weise wie bei den restlichen 38,4 % der Patienten, bei denen Ampicillin abgesetzt worden war, verschwand. Über Weiterbehandlung nach dem Auftreten von Exanthenen berichten auch LOUIS und SCHULZ (12), KNUDSEN (17), (18) und WEUTA (22).

C.VI: Ätiologie

Über die genauen Ursachen der Ampicillinexantheme besteht noch keine Klarheit. In der Literatur findet man verschiedene Ansichten:

KNUDSEN u. a. (29) fanden beim Vergleich zweier Ampicillinpräparate unterschiedlichen Reinheitsgrades und mit verschiedenem immunologischen Verhalten eine Differenz in der Exanthemhäufigkeit. Das reinere Präparat wies eine Quote von 1,4 % gegenüber 3,4 % des unreinen auf.

KRÖNIG und DENNIG (36) hingegen schreiben, daß es mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit eben nicht Verunreinigungen seien, sondern Ampicillin selbst und einige seiner stark allergen wirkenden Abbauprodukte, die für das Auftreten der Exantheme verantwortlich seien.

SCHULTZ u.a. (43) messen der Aminogruppe der Seitenkette eine Bedeutung für die Auslösung allergischer Reaktionen bei. Sie konnten nämlich keinen positiven Epicutantest bei Personen feststellen, die mit Chlorbenzoylampicillin (hier wurde NH_2 durch einen Chlorbenzoylrest ersetzt) ge-

testet wurden. Zum Schluß bleibt noch die Frage, ob es sich beim Ampicillinexanthem um eine echte Allergie handelt oder nicht. In der vorliegenden Untersuchung könnte es sich höchstens in den 3 Fällen von Frühreaktion um eine echte Allergie handeln. Da aber keinerlei Tests bei diesen Patienten gemacht wurden, kann diese Vermutung nicht bewiesen werden.

In den übrigen 29 Fällen haben wir es ganz offensichtlich mit einer ampicillinspezifischen Reaktion zu tun, deren Mechanismus noch nicht geklärt ist. Sehr viele Autoren vertreten die Ansicht, daß es sich beim Ampicillinexanthem, sofern es isoliert auftritt, um keine echte Allergie handelt, da die Haut- und Serentests in solchen Fällen fast immer negativ ausfallen (21, 16, 22, 26).

Diese Ansicht wird noch durch die Tatsache gestützt, daß man Ampicillin nach Auftreten der Hautreaktionen weitergeben kann, ohne den Kranken zu gefährden, wie auch in dieser Arbeit gezeigt werden konnte.

V. Zusammenfassung

300 mit Ampicillin behandelte Patienten jeden Alters und beiderlei Geschlechts wurden an der Marburger Klinik für Zahn-Mund- und Kieferkrankheiten im Hinblick auf Exantheme erfaßt. Es ergab sich eine Häufigkeit von 10,6 %. Das weibliche Geschlecht war stärker betroffen.

Der Zeitpunkt des Auftretens der Reaktion lag, uneinheitlich, zwischen dem 2. und 11. Behandlungstag. Demgegenüber zeigte sich die charakteristische Hautsymptomatik einheitlich.

In 3 Fällen trat eine Bluteosinophilie auf. Ernsthafte Zwischenfälle wurden nicht beobachtet.

Die zur Zeit der Untersuchung übliche Dosis lag bei 1,5 g/die.

Die Exantheme wurden mit gutem Erfolg mit Calcium Sandosten-Duo, Calcistin und Calcistinsalbe behandelt und klangen meist nach 3 - 5 Tagen ab. Auch in zwei Fällen, in denen die Behandlung nach dem Auftreten der Exantheme fortgesetzt wurde, konnte keine Verschlimmerung der Hauterscheinungen festgestellt werden. Sie klangen auch in diesen Fällen nach 4 - 5 Tagen ab.

In der Diskussion werden die gewonnenen Ergebnisse mit Daten aus der Literatur verglichen. Abschließend wird die Frage angeschnitten, ob das Ampicillinexanthem als im klassischen Sinn allergisch bedingt gelten kann.

Ampicillin kann weiterhin zur Prophylaxe und Therapie auf dem Gebiet der Zahn-Mund-Kieferkrankheiten empfohlen werden, zumal die Therapieerfolge sehr gut waren und keine ernsthaften Zwischenfälle vorkamen.

- (8) HOLZGARTNER, H.: Binotal 500 - ein Breitspektrum - Penicillin für die tägliche Praxis Med. Wschr., 3, 134 (1969)
- (9) BECKMANN, H.: Exantheme unter der Behandlung mit Ampicillin, MMW 43, 1423 (1971)
- (10) LEGLER, F.: Die Rolle von Ampicillin in der antibiotischen Therapie, Arzneim.-Forsch. (Drug-Res.), 16, 814 (1966)
- (11) STILLE, W.: Hochdosierte Ampicillintherapie (10 g täglich i.v.), Med. Welt, 18, 1111 (1967)
- (12) LOUIS, PH. und SCHULZ, K.H.: Arzneimittelallergie, Sonderdruck aus "Der Urologe", Ausgabe B, 13/1, 10 (1973)
- (13) DE WECK, A.L.: Penicillinallergie, Dtsch. Med. J., 21, 1154 (1970)
- (14) FILIPP, G.: Die Immunologie, Klinik und Therapie der Penicillinallergie, Med. Welt, 50, 2765 (1968)
- (15) BUNN, P., CANARILE, L. und O'BRIEN, N.: Immunologic Distinction Among Six Penicillins As Measured by a Hemagglutination Technique, III. Intern. Congr. Chemotherapie, Stuttg., Thieme-Verl. 1442 (1964)
- (16) HÖFFLER, D.: Die aktuellen Antibiotika, XVI. wissenschaft. Kongress der saarländisch-pfälz. Internisten-Vereinigung 10.-12. März 1972 in Bad Dürkheim
- (17) KNUDSEN, E. T.: Ampicillin and Urticaria, Brit. med. J., 5647, 846 (1969/I)

(18) erschienen ohne Autor:

Ampicillin Rashes

Lancet, Nov. 8, 993, (1969)

(19) BIERMAN, C.W.: Clinical study suggests ampicillin allergy is rare, Jama, Med. News, 215, 1740 u. 1747 (1971)

(20) BURTISH, B. u. BREESE, M.D.:

Ampicillin-Induced Rash,

Jama, Med. News, 211, 837 (1970)

(21) SARKANY, I.: Clinical and Laboratory Aspects of Drug Allergy, Proc. roy. Soc. Med., 61, 891 (1968)

(22) WEUTA, H.: Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 22, 1300 (1972)

Das Ampicillinexanthem - Bericht über eine klinische Erfassungsaktion

(23) STILLE, W.: Reversible allergische Agranulozytose unter der Therapie mit Ampicillin, Med. Welt, 20, (N.F.), 1981 (1969)

(24) SCHMIDT, O.P.: Ampicillinbehandlung akuter Schübe des chronischen bronchitischen Syndroms, MMW, 29/30, 1044 (1971)

(25) SHAPIRO, S., SLONE, D., SISKIND, V., LEWIS, G.P.: Drug Rash With Ampicillin And Other Penicillins, Lancet, 8, 7628, (1969)

- (26) PULLEN, H., WRIGHT, N. u. MURDOCH, J. McC.:
Hypersensitivity
To The Penicillins, The Lancet, 18,
1090, (1968)
- (27) STEVENSON, J. u. MANDAL, B.:
Ampicillin and the Fifth
Day Rash, Brit. Med. J. I, 1359 (1966)
- (28) ROHWEDDER, H.-J., GÖRDEL, P., ALTHOFF, H. u. WAGNER, TH.:
Erfahrungen in der Behandlung der akuten
und chronischen Pyelonephritis bei Kindern,
Med. Welt, 18, 363 (1967)
- (29) KNUDSEN, E.T., DEWDNEY, J. M. u. TRAFFORD, J.A.P.:
Reduction in Incidence of Ampicillin
Rash by Purification of Ampicillin,
Brit. Med. J. 1, 469 (1970)
- (30) LÖFFLER, H. u. HEENE, D.:
Unerwünschte Nebenwirkungen bei
Ampicillintherapie, Med. Welt, 32,
1736 (1968)
- (31) DENNIG, H. u. KETTEL, J.:
Über Antibiotika-Nebenwirkungen,
Dtsch. med. Wschr., 92, 1426 (1967)
- (32) ZYLKA, W., CHRISTNER, M. u. MOERS, H.:
Klinische Erfahrung mit Ampicillin,
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)
12, 803 (1962)
- (33) KAYE, D., HURLEY, J.R., LEWIS, W.M. u. SHINEFIELD, H.R.:
Treatment of Urinary Tract Infection with
Ampicillin, Arch. internal Med., 115,
575 (1965)

- (34) HÖFFLER, D. u. SCHEELER, D.: Klinische Erfahrung in der Behandlung von Harnwegserkrankungen mit Ampicillin, Med. Welt, 14, 1126 (1963)
- (35) BRONSERT, U.: Exantheme bei Ampicillintherapie, Med. Klinik, 66, 352 (1971)
- (36) KRÖNIG, B. u. DENNIG, H.:
Das Auftreten von Exanthenen nach Anwendung von Ampicillin, Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 20, 1930 (1970)
- (37) THRUPP, L.D., LEEDOM, J.M., IVLER, D., WEHRLE, P.F., BROWN, J.F., MATHIES, A.W. u. PORTNOY, P.:
A Controlled Study of Treatment with Ampicillin, Postgrad. med. J., 40, 119 (1964)
- (38) SLEET, R.A., SANGSTER, G. u. MURDOCH, J. McC.:
Comparison of Ampicillin and Chloramphenicol in Treatment of Paratyphoid Fever, Brit. Med. J., 148 (1964)
- (39) BATCHELOR, F.R.: A Penicilloylated Protein Impurity as a Source of Allergy to Benzylpenicillin and 6 - Aminopenicillanicacid, The Lancet I, 1175, (1967)
- (40) STEWART, G.T.: Allergenic Residues in Penicillins, The Lancet, I, 1177 (1967)
- (41) BROWN, G. L. u. KANWAR, B.S.:
Drug Rashes in glandular fever, The Lancet, II, 1418 (1967)

- (42) WEUTA, H.: Private Mitteilung
- (43) SCHULTZ, K.H., SCHÖPF, E. u. WEX, O.:
Allergische Berufsektzeme durch Ampicillin,
Berufsdermatosen,
18, 132 (1970)
- (44) AUHAGEN, E., GLOXHUBER, CH., HECHT, G., KNOTT, TH.,
OTTEN, H., RAUENBUSCH, E., RISSE, K.H., SCHMID, J.,
SCHOLTAN, W., WALTER, A.M.:
Ampicillin-Binotal^R, ein Breitspektrum-
Penicillin, Arzneim.-Forsch., 12,
791 (1962)

Meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. Dr. H. J. Hering danke ich für das Thema und die stete Förderung dieser Arbeit.

Ferner möchte ich Herrn Prof. Dr. H. J. Rehberg (Fa. Bayer) und Herrn Dr. H. Weuta (Fa. Bayer) für ihre freundliche Unterstützung danken.

Lebenslauf

Barbara M ü l l e r, geb. Abicht, geb. am 6.11.1948
in Chemnitz

Eltern: Kaufmann Johannes Rudolf Abicht und Ehefrau
Hanna, geb. Böttger

Sept. 1955-Febr.1960 Besuch der Volksschule in Chemnitz

27. Febr. 1960 Flucht in die Bundesrepublik

März 1960-Sept.1966 Besuch des Gustav-Heresbach-
Gymnasiums in Mettmann/Rhld.

Sept.1966-Juni 1968 Besuch des Gustav-Stresemann-
Gymnasiums in Bad Wildungen

7. Juni 1968 Reifeprüfung am Gustav-Stresemann-
Gymnasium

15. Okt. 1968 Immatrikulation an der medizinischen
Fakultät (Fach: Zahnheilkunde) der
Philipps-Universität Marburg

Sept. 1969 Vorphysikum an der Philipps-Universität

April 1971 Physikum an der Philipps-Universität

19. Nov. 1973 Staatsexamen im Fach Zahnheilkunde an
der Philipps-Universität Marburg

Nov. 1972 Beginn der Doktorarbeit bei Herrn
Prof. Dr. med., Dr. med. dent.
H.J. Hering über
"Die Häufigkeit von Nebenreaktionen
bei der Ampicillin-Behandlung infekti-
öser Erkrankungen des Mund- und
Kiefergebiets"

Seit 16. Juli 1971 bin ich mit Dipl.-Phys. Hans Müller
verheiratet.

Marburg, im Sept. 1975

Meine akademischen Lehrer waren die Professoren und
Dozenten:

Amon, Aurich, Bernhard, Castenholz, Dimroth, Engelhard,
Goebel, Haan, Hennis, Hering, Heuser, Hort, Janke,
Karlson, Keil, Korb, Kühnel, Meyer, Niemeyer, Nöth,
Petry, Pfütz, Riecken, Rohen, Rosemann, Rupec, Schiff,
Schmidt, Schmitz-Moormann, Schnell, Scriba, Seidel,
Walcher

